

MAGYAR KÖZTÁRSASÁG

# ELSŐBBSÉGI TANÚSÍTVÁNY

Ügyszám: P0300990

A Magyar Szabadalmi Hivatal tanúsítja, hogy  
SynoSens Kutató és Fejlesztő Kft., Budapest,

Magyarországon

2003. 04. 15. napján 14257/03 iktatószám alatt,

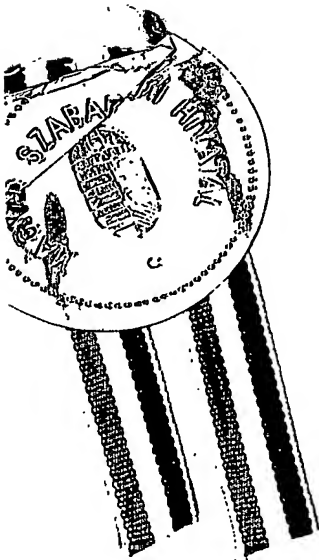
Szinergista gyógyszer-kombináció a diabetesz megelőzésére vagy kezelésére  
című találmányt jelentett be szabadalmazásra.

Az idefűzött másolat a bejelentéssel egyidejűleg benyújtott melléklettel mindenben  
megegyezik.

Budapest, 2004. év 05. hó 20. napján

*Szabó Emilné*  
A kiadmány hitelül: Szabó Emilné osztályvezető-helyettes

The Hungarian Patent Office certifies in this priority certificate that the said applicant(s) filed a patent application at the specified date under the indicated title, application number and registration number. The attached photocopy is a true copy of specification filed with the application.



**PRIORITY DOCUMENT**  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

BEST AVAILABLE COPY

P0300990

ELSŐBBSÉGI PÉLDÁNY

**SZINERGISTA GYÓGYSZER-KOMBINÁCIÓ A DIABETESZ MEGELŐZÉSÉRE  
VAGY KEZELÉSÉRE**

SynoSens Kutató és Fejlesztő Kft., Budapest, HU

Feltaláló: Egri János, Budapest, HU

A bejelentés napja: 2003. 04. 15.

A találmány tárgya egyrészt szinergista gyógyszer-kombináció prediabeteszes állapot, metabolikus x-szindróma vagy diabetes mellitus, valamint ezen állapotokhoz társuló endogén anyagcsere-zavarok, inzulin rezisztencia, dislipidémia, kopaszodás, hajritkulás (diffúz effluvium), az androgén túlsúlyon alapuló női endokrin zavarok és/vagy egyéb diabeteszes szövődmények megelőzésére vagy kezelésére.

Másrészt, a találmány tárgya a cikletanin [kémiai neve  $(\pm)$ -3-(4-klór-fenil)-1,3-dihidro-6-metilfuro-[3,4-c]piridin-7-ol] felhasználása inzulinérzékenyítő hatású gyógyászati készítmény előállítására.

Az iparilag fejlett országokban egyre több ember szenved cukorbetegségben,

különösen az 50 évesnél idősebbek között növekszik rohamosan a betegség gyakorisága. Például a 2. típusú diabetesz kialakulását mind az inzulin-termelésben, mind az inzulinfelhasználásban fellépő hibák elősegítik. Ennek az elterjedt, jelentős mértékű halálozással járó súlyos betegségnek a kialakulásához genetikai és környezeti tényezők egyaránt hozzájárulnak. Az inzulinnal vagy valamilyen más antidiabetikummal vagy anti-hiperlipidémiás szerrel kezelt beteg sok esetben tulajdonképpen csak tüneti kezelésben részesül, az életminősége valamelyest javul, azonban a diabétesszel járó szövődmények elkerülhetetlenül jelentkeznek. Az antidiabetikumok jelentős része csupán az inzulintermelést fokozza a szervezetben.

A találmány célja olyan gyógyszer-kombináció biztosítása, amely alkalmas a cukorbetegséggel járó szövődmények megelőzésére, vagy, ha ez már nem lehetséges, hatékony kezelésére.

Azt találtuk, hogy a cikletanin, amely egyébként ismert vérnyomáscsökkentő és diuretikus hatású gyógyszer-hatóanyag [4,383,998 sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás], inzulinérzékenyítő hatást fejt ki, azaz a szervezetben kisebb mennyiségben termelődő inzulin is elegendő a kívánatos fiziológias hatás eléréséhez, illetve a rendszeresen adagolt inzulinból, antidiabetikus vagy anti-hiperlipidémiás hatóanyagból kisebb dózis is elegendő a terápiás hatáshoz.

Ezért a találmány szerinti szinergista gyógyszer-kombináció

- a) cikletanint vagy gyógyászatilag alkalmas savaddíciós sóját és egy vagy több szokásos vivőanyagot tartalmazó első gyógyászati készítményből, és
- b) egy antidiabetikus vagy anti-hiperlipidémiás hatású hatóanyagot és egy vagy több szokásos vivőanyagot tartalmazó második gyógyászati készítményből áll.

#### A leírásban és az igénypontokban használt fogalmak értelmezése:

Gyógyszer-kombináción két gyógyszer-hatóanyag társítását értjük, ahol az egyes hatóanyagok vagy külön-külön lettek a gyógyszerkészítésnél szokásos egy vagy

több vivőanyag felhasználásával a szokásos gyógyszer technológiai eljárások valamelyikével egy-egy beadható gyógyászati készítménnyé alakítva, és ekkor beadásuk egyidejűleg vagy egymás után rövid időköz beiktatásával történik, vagy a két hatóanyagot egyetlen beadható gyógyászati készítménnyé alakítottuk. Ez utóbbi esetben a gyógyászati készítmény tartalmazhatja a két hatóanyag keverékét, vagy a hatóanyagok elkülönített helyen lehetnek jelen a készítményben, például az egyik a tablettamagban, a másik pedig a tablettamag bevonatában.

Antidiabetikus hatású hatóanyagon a cukorbetegség kezelésére a terápiás gyakorlatban szokásosan alkalmazott gyógyszerhatóanyagokat értjük. Ezek elsősorban az alábbiak:

- inzulin,
- inzulinérzékenyítő hatóanyagok,
- inzulintermelést fokozó hatóanyagok,
- szulfonamidok,
- biguanidin-származékok és
- $\alpha$ -glukozidáz inhibitorok.

Inzulinként főként rekombináns technológiával előállított humán inzulint alkalmazunk, amelynek beadása általában parenterálisan történik.

Az inzulinérzékenyítő hatóanyagok az inzulin hatását fokozzák. A legfontosabbak közülük PPAR (peroxisome proliferator-activated receptor)  $\gamma$ -agonisták. Közéjük tartoznak a tiazolidin-dion-származékok, mint a pioglitazon [(±)-5-[4-[2-(5-etil-2-piridinil)-etoxi-fenil]-metil]-2,4-tiazolidin-dion], troglitazon [(±)-5-[4-(3,4-dihidro-6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametil-2H-1-benzopirán-2-il)-metoxi-fenil-metil]-2,4-tiazolidin-dion], ciglitazon [(±)-5-[4-(1-metil-ciklohexil)-metoxi-fenil-metil]-2,4-tiazolidin-dion], rosiglitazon [(±)-5-[4-[2-[N-metil-N-(2-piridil)-amino]-etoxi]-benzil]-2,4-tiazolidin-dion] és más 2,4-tiazolidin-dion-származékok, valamint gyógyászati lag alkalmas savaddíciós sóik.

Az inzulintermelést fokozó hatóanyagok például a következők: mitiglinid [( $\alpha$ S,3aR,7aS)-oktahidro- $\gamma$ -oxo- $\alpha$ -(fenil-metil)-2*H*-izoindol-2-butánsav], repaglinid [(S)-2-etoxi-4-[2-[3-metil-1-[2-(1-piperidinil)-fenil]-butil-amino]-2-oxo-etil]-benzoészav], senaglinid (azaz nateglinid) [N-[transz-4-(1-metil-etil)-ciklohexil-karbonil]-D-fenil-alanin] stb.

A szulfonamidok közül a legfontosabbak a szulfonil-karbamid-származékok, például tolbutamid [N-(butil-amino-karbonil)-4-metil-benzol-szulfonamid], klórpropamid [4-klór-N-(propil-amino-karbonil)-benzol-szulfonamid], tolazamid [N-[(hexahidro-1*H*-azepin-1-il)-amino-karbonil]-4-metil-benzol-szulfonamid], acetohexamid [4-acetil-N-(ciklohexil-amino-karbonil)-benzol-szulfonamid] stb. mint első generációs szulfonil-karbamidok, vagy például a gliburid (glibenklamid) [5-klór-N-[2-[4-(ciklohexil-amino-karbonil-amino-szulfonil)-fenil]-etil]-2-metoxi-benzamid], glipizid [N-[2-[4-(ciklohexil-amino-karbonil-amino-szulfonil)-fenil]-etil]-5-metil-pirazin-karboxamid], gliklazid [N-[(hexahidro-ciklopenta[c]pirrol-2(1*H*)-il)-amino-karbonil]-4-metil-benzol-szulfonamid], glimepirid [transz-3-etil-2,5-dihidro-4-metil-N-[2-[4-(4-metil-ciklohexil-amino-karbonil-amino-szulfonil)-fenil]-etil]-2-oxo-1*H*-pirrol-1-karboxamid], glikvidon [N-(ciklohexil-amino-karbonil)-4-[2-(3,4-dihidro-7-metoxi-4,4-dimetil-1,3-dioxo-2(1*H*)-izokinolinil)-etil]-benzol-szulfonamid], glibornurid [N-(3-hidroxi-4,7,7-trimetil-biciklo[2.2.1]hept-2-il)-amino-karbonil]-4-metil-benzol-szulfonamid], glizoxepid [N-[2-[4-(hexahidro-1*H*-azepin-1-il-amino-karbonil-amino-szulfonil)-fenil]-etil]-5-metil-3-izoxazol-karboxamid], gliszentid [N-[2-[4-(ciklopentil-amino-karbonil-amino-szulfonil)-fenil]-etil]-2-metoxi-benzamid], glizolamid [N-[2-[4-(ciklohexil-amino-karbonil-amino-szulfonil)-fenil]-etil]-5-metil-3-izoxazol-karboxamid], glibuzol [N-[5-(1,1-dimetil-etil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-benzol-szulfonamid], gliklópiramid [4-klór-N-(1-pirrolidinil-amino-karbonil)-benzol-szulfonamid] stb. mint második generációs szulfonil-karbamidok, továbbá gyógyászatilag alkalmas savaddíciós sóik.

A legfontosabb biguanidin-származékok az (I) általános képlettel jellemezhetők, ahol

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> és R<sup>4</sup> jelentése, egymástól függetlenül, hidrogénatom, 1-10

szénatomos alkilcsoport, naftilcsoport, fenilcsoport vagy fenil(1-4 szénatomos alkil)-csoport, ahol mindkét előző esetben a fenilcsoport adott esetben 1-3 helyettesítőt hordoz, ahol a helyettesítők jelentése, egymástól függetlenül, halogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy 1-4 szénatomos alkoxicssoport, azzal a feltétellel, hogy  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  és  $R^4$  közül az egyik jelentése hidrogénatomtól eltérő, vagy

$R^1$  és  $R^2$  a szomszédos nitrogénatommal együtt és/vagy  $R^3$  és  $R^4$  a szomszédos nitrogénatommal együtt 5-6-tagú, telített, telítetlen vagy aromás gyűrűt képez, amely további 5-6-tagú, adott esetben nitrogénatomot is tartalmazó, telített, telítetlen vagy aromás gyűrűvel lehet kondenzálva.

Különösen előnyös biguanidin származék a metformin [N,N-(dimetil-imido-dikarbonimidin)-diamid, buformin [N-(butil-imido-dikarbonimidin)-diamid] és fenformin [N-(2-fenil-etil)-imido-dikarbonimidin-diamid].

Az  $\alpha$ -glukozidáz inhibitorok az  $\alpha$ -glukozidáz enzimet gátolják, fontos képviselőjük például a miglitol [1,5-didezoxi-1,5-(2-hidroxi-etil-imino)-D-glucit], akarbóz [O-4,6-didezoxi-4-[[1S-(1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ ,5 $\beta$ ,6 $\alpha$ )]-4,5,6-trihidroxi-(3-hidroxi-metil)-2-ciklohexén-1-il-amino]- $\alpha$ -D-glukopiranozil-(1-4)-O- $\alpha$ -D-glukopiranozil-(1-4)-D-glukóz], voglibóz [3,4-didezoxi-4-[2-hidroxi-1-(hidroxi-metil)-etil-amino]-2-C-(hidroxi-metil)-D-epiinozit] stb.

Anti-hiperlipidémiás hatású hatóanyagokon a magas vérzsírszint kezelésére a terápiás gyakorlatban szokásosan használt gyógyszerhatóanyagokat értjük. Ezek főként a következő csoportokba sorolható vegyületek:

- ariloxi-alkánsav-származékok,
- HMG koenzim A reduktáz gátlók,
- nikotinsav-származékok,
- epesavmegkötők.

Az ariloxi-alkánsav-származékok közül előnyösen például a klofibrát [2-(4-klór-

fenoxi)-2-metil-propionsav-etil-észter], gemfibrozil [5-(2,5-dimetil-fenoxi)-2,2-dimetil-pentánsav], szimfibrát [2-(4-klór-fenoxi)-2-metil-propionsav-(1,3-propándiil-észter)], etofibrát [3-piridin-karbonsav-{2-[2-(4-klór-fenoxi)-2-metil-1-oxopropoxi]-etil-észter}], ciprofibrát [2-[4-(2,2-diklór-ciklopropil)-fenoxi]-2-metil-propionsav], ronifibrát [3-piridin-karbonsav-{3-[2-(4-klór-fenoxi)-2-metil-1-oxo-propoxi]-propil-észter}] stb. hatóanyagokat használjuk.

A HMG koenzim A reduktáz gátlók közül a legfontosabbak a lovasztatin [[1S-[1 $\alpha$ (R\*),3 $\alpha$ ,7 $\beta$ ,8 $\beta$ (2S\*,4S\*),8 $\alpha\beta$ ]-2-metil-butánsav-{1,2,3,7,8,8 $\alpha$ -hexahidro-3,7-dimetil-8-[2-(tetrahidro-4-hidroxi-6-oxo-2*H*-pirán-2-il)-etil]-1-naftalinil-észter}], fluvasztatin [[R\*,S\*-(E)]-( $\pm$ )-7-[3-(4-fluor-fenil)-1-(1-metil-etil)-1*H*-indol-2-il]-3,5-dihidroxi-6-heptánsav], pravasztatin [{1S-[1 $\alpha$ ( $\beta$ S\*, $\delta$ S\*),2 $\alpha$ ,6 $\alpha$ ,8 $\beta$ (R\*),8 $\alpha\alpha$ ]-1,2,6,7,8,8 $\alpha$ -hexahidro- $\beta$ , $\delta$ ,6-trihidroxi-2-metil-8-(2-metil-1-oxo-butoxi)-1-naftalin-heptánsav-mononátriumsó], szimvasztatin [{1S-[1 $\alpha$ ,3 $\alpha$ ,7 $\beta$ ,8 $\beta$ (2S\*,4S\*),8 $\alpha\beta$ ]-2,2-dimetil-butánsav-{1,2,3,7,8,8 $\alpha$ -hexahidro-3,7-dimetil-8-[2-(tetrahidro-4-hidroxi-6-oxo-2*H*-pirán-2-il)-etil]-1-naftalenil-észter}], atorvasztatin [[R-(R\*,R\*)]-2-(4-fluor-fenil)- $\beta$ , $\delta$ -dihidroxi-5-(1-metil-etil)-3-fenil-4-(fenil-amino-karbonil)-1*H*-pirrol-1-heptánsav] stb.

A nikotinsav-származékok közül például a következőket használjuk: acipimox [5-metil-pirazin-karbonsav-4-oxid], niceritrol [3-piridin-karbonsav-[2,2-bisz(3-piridinil-karbonil-oxi-metil)-1,3-propándiil-észter]], nikomol [3-piridin-karbonsav-[(2-hidroxi-1,3-ciklohexán-diilidén)-tetrakisz(metilén)-észter]], nikoklonát [3-piridin-karbonsav-[1-(4-klór-fenil)-2-metil-propil-észter]] stb.

- Az-epesavmegkötők közül fontos-például a kolesztipol [bázikus-anioncserélő-gyanta: N-(2-amino-etil)-N'-[2-(2-amino-etil)-amino-etil]-1,2-etán-diamin és klór-metil-oxirán polimerje], kolesztiramin [szintetikus, erősen bázikus anioncserélő gyanta, amely sztírol/divinil-benzol kopolimerhez kapcsolódó kvaterner ammónium funkciós csoportokat tartalmaz], polidexid [kvaterner ammóniumcsoportokat tartalmazó anioncserélő gyanta, amely megköti az epesavakat a bélben] stb.

Az antidiabetikus és anti-hiperlipidémiás hatású hatóanyagok a szakirodalomból ismertek. Kívánt és lehetséges esetben ezeket a gyógyászatilag alkalmas savaddíciós sóik vagy gyógyászatilag alkalmas bázissal alkotott sóik alakjában is alkalmazhatjuk.

Gyógyászatilag alkalmas savaddíciós són a gyógyászatilag alkalmas szervetlen savakkal, például sósavval, kénsavval stb. vagy a gyógyászatilag alkalmas szerves savakkal, például ecetsavval, fumársavval, tejsavval stb. alkotott savaddíciós sókat értjük.

Ha az antidiabetikus vagy anti-hiperlipidémiás hatású hatóanyag olyan kémiai szerkezetű, hogy bázissal sót képezhet, a hatóanyag gyógyászatilag alkalmas fémsóját vagy szerves bázissal alkotott sóját is használhatjuk. Ha a fentebb említett hatóanyag savval savaddíciós sót tud képezni, a hatóanyag gyógyászatilag alkalmas savaddíciós sóját is alkalmazhatjuk.

A találmány szerinti szinergista gyógyszer-kombinációban a cikletanin vagy gyógyászatilag alkalmas savaddíciós sója és az antidiabetikus vagy anti-hiperlipidémiás hatású hatóanyag vagy kívánt és lehetséges esetben gyógyászatilag alkalmas savaddíciós sója vagy gyógyászatilag alkalmas bázissal alkotott sója általában (1-100)-(100:1) tömegarányban van jelen. A gyógyszer-kombinációban levő egy vagy két gyógyászati készítmény általában perorális vagy parenterális beadásra alkalmas, szilárd vagy folyékony készítmény lehet. Ezek a gyógyszerformák és előállításuk, továbbá a felhasználható vivőanyagok a szakirodalomból, például a Remington's Pharmaceutical Sciences, 18. kiadás, Mack Publishing Co., Easton, USA (1990) kézikönyvből ismertek.

A találmány szerinti szinergista gyógyszer-kombinációban az egyes hatóanyagok különálló gyógyászati készítményben vagy közös gyógyászati készítményben lehetnek jelen. Az antidiabetikus vagy antihiperlipidémiás hatóanyag például a fentebb felsoroltak valamelyike lehet. Így a találmány szerinti előnyös szinergista



gyógyszer-kombináció tartalmazhat cikletanint vagy gyógyászatilag alkalmas savaddíciós sóját, például hidrokloridját, valamint antidiabetikus hatású hatóanyagként inzulint, vagy egy inzulinérzékenyítő hatóanyagot, például egy tiazolidin-dion-származékot, mint pioglitazont, troglitazont, ciglitazont, rosiglitazont, vagy egy inzulintermelést fokozó hatóanyagot, például mitiglinidet, repaglinidet vagy senaglinidet vagy egy szulfonamidot, például tolbutamidot, klórpropamidot, tolazamidot, acetohexamidot, gliburidot, glipizidet, gliclazidot, glimepiridet, gliquidont, glibornuridot, glisoxepidet, glisentidet, glisolamidot, glibuzolt vagy gliklopiramidot, vagy egy (I) általános képletű biguanidin-származékot, előnyösen metformint, buformint vagy fenformint, vagy egy  $\alpha$ -glukozidáz inhibitor, például miglitolt, akarbózt vagy voglibózt, vagy egy anti-hiperlipidémiás hatású hatóanyagot, például egy ariloxi-alkánsav-származékot mint klofibrátot, gemfibrozilt, szimfibrátot, etofibrátot, ciprofibrátot vagy ronifibrátot, vagy egy HMG koenzim reduktáz gátlót, például lovasztatint, fluvasztatint, pravasztatint, szimvasztatint vagy atorvasztatint, vagy egy nikotinsav-származékot, például acipimoxot, niceritrolt, nokomolt vagy nikoklonátot, vagy egy epesavmegkötőt, például kolesztipolt, kolesztiramint vagy polidexidet vagy kívánt és lehetséges esetben gyógyászatilag alkalmas savaddíciós sóját vagy gyógyászatilag alkalmas bázissal alkotott sóját.

A találmány szerinti szinergista gyógyszer-kombinációnak a glukózérzékenységre gyakorolt hatását az alábbi kísérletekkel vizsgáltuk.

Valamennyi kísérlet megfelelt az Európai Unió vonatkozó, a kísérleti célokra alkalmazott állatok tartásával és felhasználásával kapcsolatos irányelveinek. A kísérletekben 3-3,2 kg testtömegű, kifejlett hím új-zélandi fehér nyulakat használtunk. Az állatokat állatházban tartottuk (22-25 °C hőmérséklet és 50-70 % relatív légnedvesség mellett, naponta 12 órán át világosban és 12 órán át sötétben). Minden egyes állat külön ketrecben helyezkedett el, kereskedelmi laboratóriumi tápot kapott és csapvizet tetszés szerinti mennyiségben. A kísérletek megkezdése előtt két hétig szoktattuk az állatokat a fenti körülményekhez, majd sebészeti beavatkozást végeztünk aszeptikus körülmények között [Szilvássy Z.,

Brit. J. Pharmacol., 112 999-1001 (1994)].

Az állatokat narkotizáltuk 10 mg/kg diazepam (Sigma, St. Louis, MO, USA) és 5 mg/kg ketamin (EGIS Gyógyszergyár Rt., Budapest) intravénás beadásával. Lidokain (EGIS Gyógyszergyár Rt., Budapest) szubkután befecskendezésével helyi érzéstelenítést végeztünk, majd polietilén katétereket vezetünk be a nyaki véna két főágába és a baloldali nyaki verőérbe. A katétereket a nyak hátsó részén vezetjük ki, és nátrium-heparin-oldattal (100 NE/ml) való megtöltéssel tartottuk nyitva őket.

A vénába iktatott katéterek egyikén át human inzulint tartalmazó infúziót (13 mU/kg, NOVO Nordisk, Dánia) adagoltunk állandó ütemben 120 percig. Ez az inzulininfúzió az egyensúlyi állapot elérésekor  $100 \pm 5$   $\mu$ U/ml inzulin immunreakció-képességet hozott létre a plazmában, ami a normális felső határérték ötszörösének felel meg. 10 percenként 0,3 ml térfogatú vérmintákat vettünk a verőérbe helyezett kanülön keresztül a vér glukózszintjének meghatározásához. A vénába helyezett második kanülön át glukózinfúziót alkalmaztunk, és a bevitt glukóz infúziós sebességét úgy állítottuk be, hogy a vér glukózszintje állandó értékű ( $5,5 \pm 0,5$  mmól/liter) legyen. Amikor a vér glukózszintje legalább 30 percig stabil maradt, ezt a helyzetet egyensúlyi állapotnak neveztük. Az egyensúlyi állapotban további 0,5 ml térfogatú vérmintákat vettünk 10 percenként a plazma inzulinszintjének meghatározásához. Az egyensúlyi állapotban alkalmazott glukóz-infúziósebességgel (dimenziója mg/kg/perc) jellemeztük az inzulinérzékenységet [DeFronzo, R.A. és munkatársai, Am. J. Physiol., 237, E214-223 (1979)].

A vizsgálandó vegyületet/vegyületeket egészséges illetve hiperkoleszterinémiás nyulaknak adtuk be perorálisan, napi egy dózisban 5 napon át, majd a 6. napon meghatároztuk a glukóz-infúziósebességet, és a kapott értékeket átlagoltuk az egyes vizsgálati csoportokban. Egy-egy csoport 6 állatból állt. Mind az egészséges, mind a hiperkoleszterinémiás nyulak egy-egy további csoportja szolgált kontrollként. A kapott eredményeket az 1., 2. és 3. táblázat tartalmazza.

1. táblázat

A glukóz-infúziósebességgel jellemzett inzulinérzékenység egyensúlyi állapotban

Csoport	Kontroll	Cikletanin (30 mg/kg) p.o.	Metformin (100 mg/kg) p.o.	Cikletanin (30 mg/kg) + metformin (100 mg/kg) p.o.
Normál	13,8±1,11	16,2±1,35	14,4±1,03	19,4±1,32
HC	7,9±1,3	14,2±1,31	10,7±1,01	15,6±1,12

normál = egészséges állatokat használtunk a vizsgálat során,

HC = hiperkoleszterinémiás állatokat használtunk a vizsgálat során.

2. táblázat

A glukóz-infúziósebességgel jellemzett inzulinérzékenység egyensúlyi állapotban

Csoport	Kontroll	Cikletanin (30 mg/kg) p.o.	Troglitazon (75 mg/kg) p.o.	Cikletanin (30 mg/kg) + troglitazon (75 mg/kg) p.o.
normál	13,2±0,98	16,9±1,13	14,3±0,08	19,8±2,00
HC	8,2±0,76	13,5±1,41	13,2±1,06	15,7±0,99

normál = egészséges állatokat használtunk a vizsgálat során,

HC = hiperkoleszterinémiás állatokat használtunk a vizsgálat során.

3. táblázat

A glukóz-infúziósebességgel jellemzett inzulinérzékenység egyensúlyi állapotban

Csoport	Kontroll	Cikletanin (30 mg/kg) p.o.	Gliburid (1 mg/kg) p.o.	Cikletanin (30 mg/kg) + gliburid (1 mg/kg) p.o.
normál	13,44±0,86	15,9±0,89	11,8±1,38	16,4±2,22
HC	8,4±1,09	12,9±1,06	7,0±1,00	14,91±0,78

normál = egészséges állatokat használtunk a vizsgálat során,  
 HC = hiperkoleszterinémiás állatokat használtunk a vizsgálat során.

A fenti vizsgálatok során tulajdonképpen az állandó vérglukózsztint eléréséhez szükséges, infúzióval bevitt glukózmennyiséget mérjük. Kedvező, hogy nagyobb glukózmennyiségre legyen szükség az adott állandó vérglukózsztint fenntartásához, mivel ez az inzulin fokozott hatására utal. Ezért minél nagyobb glukóz-infúziósebességet mérünk, annál nagyobb a vizsgált vegyület hatékonysága.

Amint az 1. táblázat mutatja, egészséges állatok esetén természetesen nagyobb értékeket kapunk, mint hiperkoleszterinémiás állatoknál. A kontroll csoportokban kisebb glukóz-infúzióértékeket tapasztalunk, mint a cikletaninnal vagy metforminnal kezelt csoportoknál. Azonban mind az egészséges, mind a hiperkoleszterinémiás állatok csoportjánál lényegesen nagyobb glukóz-infúziósebesség értékek tapasztalhatók, amikor az állatokat cikletaninnal és metforminnal együttesen kezeltük, mint amikor a kezelés csak a két vizsgált vegyület valamelyikével történt. Ez arra mutat, hogy szinergizmus áll fenn a cikletanin és a metformin között.

Hasonló a helyzet a cikletanin és troglitazon, valamint a cikletanin és a gliburid beadása esetén is, amint az a 2. illetve 3. táblázatból kitűnik.

Ezért a találmány szerinti szinergista gyógyszer-kombináció különösen előnyösen egyrészt cikletaninból vagy gyógyászatilag alkalmas savaddíciós sójából, másrészt metforminból vagy gyógyászatilag alkalmas sójából vagy gliburidból vagy troglitazonból áll, ahol az egyes hatóanyagok különálló gyógyászati készítményben vagy közös gyógyászati készítményben vannak jelen.

Szintén a találmány tárgyát képezi a cikletanin vagy gyógyászatilag alkalmas savaddíciós sójának felhasználása inzulinérzékenyítő hatású gyógyászati készítmény előállítására. Az egyes gyógyászati készítmények előnyösen 30-100 mg cikletanint vagy cikletanin-hidrokloridot tartalmaznak.

A találmány szerinti szinergista gyógyszer-kombináció glükózérzékenységre gyakorolt hatásának vizsgálatára elvégzettekhez hasonló kísérletekkel vizsgáltuk a cikletanin különféle dózisaival elérhető inzulinérzékenyítő hatást. Az állatokat 5 napon át kezeltük napi egy alkalommal cikletanin 10 mg/kg, 30 mg/kg illetve 100 mg/kg p.o. dóziséval, és a 6. napon meghatároztuk a glükóz-infúziósebességet. A kapott eredményeket a 4. táblázat tartalmazza.

4. táblázat

A glükóz-infúziósebességgel jellemzett inzulinérzékenység egyensúlyi állapotban

Csoport	Kontroll	Cikletanin (10 mg/kg) p.o.	Cikletanin (30 mg/kg) p.o.	Cikletanin (100 mg/kg) p.o.
normál	13,44±0,86	14,9±1,11	16,8±1,52	15,9±0,83
HC	8,4±1,09	11,2±1,21	13,5±1,41	14,26±1,16

normál = egészséges állatokat használtunk a vizsgálat során,

HC = hiperkoleszterinémias állatokat használtunk a vizsgálat során.

Az utóbbi vizsgálatnál tulajdonképpen azt mértük, hogy a cikletanin különféle dózisa önmagában milyen inzulinérzékenyítő hatást fejt ki, azaz hogyan befolyásolja a hasnyálmirigyben termelődő inzulin hasznosulását. A 4. táblázat adataiból jól látható, hogy mind egészséges, mind hiperkoleszterinémias állatok esetén már 10 mg/kg p.o. dózisú cikletanin adagolásakor növekszik a szervezetben termelődő inzulin hasznosulása a kontroll csoportéhoz képest. (A kontroll adat azt jelzi, hogy a vizsgált állatok szervezetében beállított hiperinzulinémia mellett milyen glükózmennyiség bevitele esetén alakul ki euglikémiás állapot.) Nagyobb dózisú cikletanin adagolásakor az inzulin hasznosulása természetesen még kedvezőbb.

A találmány kiterjed továbbá egy olyan kezelési vagy megelőzési eljárásra, amelynek értelmében a prediabeteszes állapotban, metabolikus x-szindrómában vagy diabetes mellitusban, valamint ezen állapotokhoz társuló endogén anyagcsere-zavarban, inzulin rezisztenciában, dislipidémiában, kopaszodásban, hajritkulásban (diffúz effluvium), az androgén túlsúlyon alapuló női endokrin

zavarokban és/vagy egyéb diabeteszes szövődményekben szenvedő vagy e betegségek által fenyegetett betegnek egyrészt cikletanin vagy gyógyászatilag alkalmas savaddíciós sója, másrészt egy antidiabetikus vagy anti-hiperlipidémiás hatású hatóanyag terápiásan hatékony mennyiségét adjuk be.

A cikletanint vagy gyógyászatilag alkalmas savaddíciós sóját és az antidiabetikus vagy anti-hiperlipidémiás hatású hatóanyagot beadhatjuk egyidejűleg vagy egymás után, rövidebb (például néhány másodperces vagy perces) vagy hosszabb (például 10-30 percig tartó) időköz beiktatásával.

Tekintettel arra, hogy a cikletanin szinergista módon fokozza az antidiabetikus vagy anti-hiperlipidémiás hatású hatóanyag gyógyhatását, ez utóbbiakból a találmány szerint alkalmazandó napi dózis kisebb, mint a cikletanin adagolása nélkül, a hagyományos kezelés során szokásos napi dózis. A cikletanin napi dózisa tulajdonképpen az antidiabetikus vagy anti-hiperlipidémiás hatóanyag szinergizmusát kiváltó dózis, egy 70 kg testtömegű felnőtt személy esetén általában 30-100 mg, célszerűen 50 mg.

A találmány szerinti eljárással megelőzhetjük különösen az alábbi kórképek kialakulását, vagy megjelenésük esetén azokat előnyösen befolyásolhatjuk:

- prediabeteszes állapot mint glukóz intolerancia vagy inzulin rezisztencia,
- metabolikus x-szindróma,
- inzulinfüggő és nem inzulinfüggő diabetes mellitus (IDDM és NIDDM),
- a diabeteszel összefüggő komplikációk, például retinopátia, neuropátia, nefropátia, policystás ovárium szindróma (PCOS), gesztációs diabetes mellitus (GDM), artériás hipertónia, dislipidémia, arterioszklerózis, obesitas, diabeteszel összefüggő kardiális iszkémia stb.

A fentiek alapján a cikletanint vagy gyógyászatilag alkalmas savaddíciós sóját tartalmazó gyógyászati készítményt beadhatjuk egy olyan betegnek, aki prediabeteszes állapot, metabolikus x-szindróma vagy diabetes mellitus, valamint ezen állapotokhoz társuló endogén anyagcsere-zavarok, inzulin rezisztencia,

dislipidémia, kopaszodás, hajritkulás (diffúz effluvium), az androgén túlsúlyon alapuló női endokrin zavarok és/vagy egyéb diabeteszes szövődmények megelőzése vagy kezelése céljából egyébként egy antidiabetikus vagy anti-hiperlipidémiás hatású hatóanyaggal való kezelésben részesül. A cikletanint vagy gyógyászatilag alkalmas savaddíciós sóját tartalmazó gyógyászati készítmény adagolásának eredményeként kisebb dózisban elegendő az antidiabetikus vagy antihiperlipidémiás hatású hatóanyag adagolása. Ha például egy rendszeres inzulinos kezelésben részesülő cukorbetegnek cikletanint vagy gyógyászatilag alkalmas savaddíciós sóját, például hidrokloridját tartalmazó gyógyászati készítményt is adagolunk, csökkenteni lehet a naponta beadandó inzulin mennyiségét, így elkerülhetjük az inzulin rezisztencia kialakulását.

## Szabadalmi igénypontok:

1. Szinergista gyógyszer-kombináció prediabeteszes állapot, metabolikus x-szindróma vagy diabetes mellitus, valamint ezen állapotokhoz társuló endogén anyagcsere-zavarok, inzulin rezisztencia, dislipidémia, kopaszodás, hajritkulás (diffúz effluvium), az androgén túlsúlyon alapuló női endokrin zavarok és/vagy egyéb diabeteszes szövődmények megelőzésére vagy kezelésére,

**azzal jellemezve, hogy**

a gyógyszerkombináció

- a) egy cikletanint vagy gyógyászatiilag alkalmas savaddíciós sóját és egy vagy több szokásos vivőanyagot tartalmazó első gyógyászati készítményből, és
- b) egy antidiabetikus vagy anti-hiperlipidémiás hatású hatóanyagot és egy vagy több szokásos vivőanyagot tartalmazó második gyógyászati készítményből áll.

2. Az 1. igénypont szerinti gyógyszer-kombináció, **azzal jellemezve, hogy a** cikletanint vagy gyógyászatiilag alkalmas savaddíciós sóját és az antidiabetikus vagy anti-hiperlipidémiás hatású hatóanyagot egy vagy több szokásos vivőanyag mellett egyetlen közös gyógyászati készítmény tartalmazza.

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti gyógyszer-kombináció, **azzal jellemezve, hogy** az antidiabetikus vagy anti-hiperlipidémiás hatású hatóanyag inzulin, pioglitazon, troglitazon, ciglitazon, rosiglitazon, metiglinid, repaglinid, senaglinid, tolbutamid, klórpropamid, tolazamid, acetohexamid, gliburid, glipizid, gliklazid, glimepirid, glikvidon, glibornurid, glizoxepid, glizentid, glizolamid, glibuzol, gliklópiramid, vagy egy (I) általános képletű biguanidin-származék, ahol

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  és  $R^4$  jelentése, egymástól függetlenül, hidrogénatom; 1-10

szénatomos alkilcsoport, naftilcsoport, fenilcsoport vagy fenil(1-4 szénatomos alkil)-csoport, ahol mindkét előző esetben a fenilcsoport adott esetben 1-3 helyettesítőt hordoz, ahol a helyettesítők jelentése, egymástól függetlenül,

halogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy 1-4 szénatomos alkoxycsoport, azzal a feltétellel, hogy  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  és  $R^4$  közül az egyik jelentése hidrogénatomtól eltérő, vagy




$R^1$  és  $R^2$  a szomszédos nitrogénatommal együtt és/vagy  $R^3$  és  $R^4$  a szomszédos nitrogénatommal együtt 5-6-tagú, telített, telítetlen vagy aromás gyűrűt képez, amely további 5-6-tagú, adott esetben nitrogénatomot is tartalmazó, telített, telítetlen vagy aromás gyűrűvel lehet kondenzálva, célszerűen metformin, buformin vagy fenformin; vagy miglitol, akarbóz, voglibóz; klofibrát, gemfibrozil, szimfibrát, etofibrát, ciprofibrát, ronifibrát, lovasztatin, fluvasztatin, pravasztatin, szimvasztatin, atorvasztatin, acipimox, nicerítrol, nokomol, nikloklonát, kolesztipol, kolesztiramin vagy polidexid vagy kívánt és lehetséges esetben gyógyászatilag alkalmas savaddíciós sója vagy gyógyászatilag alkalmas bázissal alkotott sója.

4. A 3. igénypont szerinti kombináció, **azzal jellemezve**, hogy az antidiabetikus vagy anti-hiperlipidémiás hatású hatóanyag metformin vagy gyógyászatilag alkalmas savaddíciós sója vagy gliburid vagy troglitazon.

5. Cikletanin vagy gyógyászatilag alkalmas savaddíciós sójának felhasználása inzulinérzékenyítő hatású gyógyászati készítmény előállítására.

6. Az 5. igénypont szerinti felhasználás, **azzal jellemezve**, hogy minden egyes gyógyászati készítmény 30-100 mg cikletanint vagy cikletanin-hidrokloridot tartalmaz.



SynoSens Kutató és Fejlesztő Kft.

**SZINERGISTA GYÓGYSZER-KOMBINÁCIÓ A DIABETESZ MEGELŐZÉSÉRE  
VAGY KEZELÉSÉRE**

SynoSens Kutató és Fejlesztő Kft., Budapest, HU

A bejelentés napja: 2003. 04. 15.

**KIVONAT**

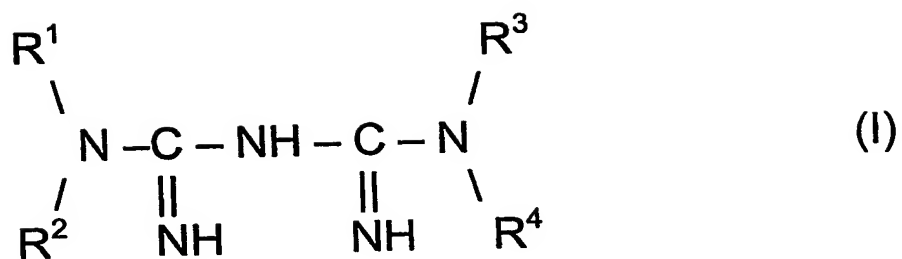
A találmány tárgya szinergista gyógyszer-kombináció prediabeteszes állapot, metabolikus x-szindróma vagy diabetes mellitus, valamint ezen állapotokhoz társuló endogén anyagcsere-zavarok, inzulin rezisztencia, dislipidémia, kopaszodás, hajritkulás (diffúz effluvium), az androgén túlsúlyon alapuló női endokrin zavarok és/vagy egyéb diabeteszes szövődmények megelőzésére vagy kezelésére.

A találmány szerinti szinergista gyógyszerkombináció

- a) egy cikletanint vagy gyógyászatilag alkalmas savaddíciós sóját és egy vagy több szokásos vivőanyagot tartalmazó első gyógyászati készítményből, és
- b) egy antidiabetikus vagy anti-hiperlipidémiás hatású hatóanyagot és egy vagy több szokásos vivőanyagot tartalmazó második gyógyászati készítményből áll.

P0300990

1/1



*Relis*

SynoSens Kutató és Fejlesztő Kft.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**